



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 卵由来ヒストンメチル化酵素DOT1Lは受精後第一分裂における染色体配分を制御する( 内容要旨 )  |
| Author(s)    | 小柳, 由利子   |
| Citation     |   |
| Issue Date   | 2015-03-24  |
| URL          | <a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/627">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/627</a> |
| Rights       |   |
| DOI          |   |
| Text Version | none  |

This document is downloaded at: 2023-05-04T23:35:50Z

## 論文内容要旨

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| しめい<br>氏名   | こ やなぎ ゆ り こ<br>小 柳 由 利 子         |
| 学位論文題名  | ヒストンメチル化酵素 DOT1L の初期胚発生における役割の検討 |
| <p>受精卵は分化の全能性を獲得するために、親由来のエピゲノム修飾の消去を経て胚発生を開始するが、受精直後の初期胚においては胚自身の転写が開始されていないため、卵から持ち込まれる母性因子がその発生をサポートする。DOT1L (Dot1-Like) はヒストン H3 の 79 番目のリジン残基 (H3K79) をメチル化する酵素であり、転写制御のほか多様な機能を持つことが知られているが、生殖細胞における機能については明らかにされていない。当研究室における先行実験にて、生殖細胞特異的 <i>Dot1l</i> ノックアウト(KO: knockout) 雌マウスでは不妊や産仔数減少などの異常が認められることが示されていた。しかしこの KO マウスでは卵巣の組織形態学的な異常を認めなかったことから、卵形成までは正常に行われている可能性が高いと考えられた。そこで、本研究では生殖細胞特異的 <i>Dot1l</i> マウスの卵を用いて雌由来 DOT1L の受精および初期胚発生における機能を検討した。</p> <p>マウスに過排卵処理を行い、野生型 (WT: wildtype)、KO それぞれ 2 匹ずつから 41 個、57 個の未受精卵が得られたことから、<i>Dot1l</i> KO は卵形成および排卵に影響しないと考えられた。続いて WT 雄マウスの精子を用いて IVF (in vitro fertilization)を行い、胚発生を観察したところ、<i>Dot1l</i> KO 卵は受精後 1 細胞期から 2 細胞期にかけて約 6 割の卵が異常卵となり発生停止した。残りの約 3 割は胚盤胞まで至ったものの、発生の遅延と形態学的不整を認めた。免疫染色では、WT 卵では未受精卵～胚盤胞期までのすべての发育段階で H3K79 メチル化が検出されたが、KO 卵では前核期の雌性前核と 1 細胞期の分裂期において H3K79 ジメチル化の著しい低下を認めた。WT、KO それぞれ 3 個、4 個の卵について、染色体を可視化してライブセルイメージングを行ったところ、WT 卵と KO 卵で IVF から染色体凝集開始までの所要時間に顕著な差は認められなかった。しかし、染色体凝集から分裂までの所要時間は、WT 卵ではいずれも 1 時間であったのに対し、KO 卵では最短で 2 時間 20 分、最長で 7 時間 30 分と著しい分裂の遅延を呈した。また、KO 卵では 1 細胞期の分裂期で染色体の異常分配が確認された。分裂期卵の免疫染色の結果、KO 卵で紡錘体の形成異常が認められた。</p> <p>以上の結果より、雌由来の DOT1L は初期胚発生に必須な母性因子であり、特に受精後の第一分裂における紡錘体形成に重要な役割を有することが明らかとなった。近年の研究から、初期胚発生における染色体分配異常は老化卵に頻繁に認められることが明らかとなっており、今後エピゲノム異常と高齢不妊との関連性の解明が期待される。</p> |                                  |

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。